

<https://helda.helsinki.fi>

Lupaavia tuloksia immunologisella CAR-T-hoidolla refraktorisen B-solulymfooman hoidossa

Mattson, Johanna

2018

Mattson , J 2018 , ' Lupaavia tuloksia immunologisella CAR-T-hoidolla refraktorisen B-solulymfooman hoidossa ' , Duodecim , Vuosikerta. 134 , Nro 3 , Sivut 227 .

<http://hdl.handle.net/10138/300589>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.



Immunologinen hoito viimeistelee keuhkosyövän kemosädehoidon hoitotuloksen

Noin kolmasosalla ei-pienisoluisen keuhkosyöpään (NSCLC) sairastuneista todetaan diagnoosivaiheessa paikallisesti edennyt levinneisyysasteen III tauti. Hyväkuntoisia potilaita hoidetaan platinapohjaisen solunsalpaajahoidon ja sädehoidon yhdistelmällä. Hoidosta huolimatta tauti etenee yleensä noin kahdeksassa kuukaudessa, ja vain 15 % potilaista on elossa 5 vuoden kuluttua.

Yhteensä 713 levinneisyysasteen III NSCLC-potilasta satunnaistettiin saamaan immunologisen vasteen säätelijää anti-PDL1:n vasta-ainetta durvalumabia tai lumelääkettä hyvässä hoitovasteessa platinapohjaisen kemosädehoidon jälkeen. Keskimäärin 14,5 kuukauden kestoisen seurantajakson aikana durvalumabiryhmän potilailla oli keskimäärin 11,2 kuukautta pidempi taudin etenemättömyysaika kuin verrokki-ryhmän potilailla. Durvalumbia saaneiden kasvaimet myös pienenevät merkittävästi useammin ja hoitovasteet kestivät pidempään. Kokonaiselossaoloajan suhteen seuranta-aika on vielä liian lyhyt. (Antonia SJ ym. N Engl J Med 2017;377:1919)

MMR-puutos ennustaa suotuisaa hoitovastetta immuunivasteen säätelijälle pembrolitsumabille

MMR (mismatch repair, DNA:n kahdentumisvirheiden korjaus) -geenien toiminnan suhteen puutteellisiin syöpäkasvaimiin kertyy poikkeuksellisen paljon somaattisia geenimutaatioita. Aiemmin on osoitettu, että levinnyttä kolorektaalisyöpää sairastavat potilaat, joiden syöpäkasvaimissa oli todettu MMR-puutos, olivat herkkiä saamaan hoitovasteen immunologisen vasteen säätelijälle anti-PD1:n vasta-aine pembrolitsumabille. Nyt tutkimusasetelmaa laajennettiin käsittämään erilaisia levinneitä kiinteitä syöpäkasvaintyyppiä sairastavia potilaita, joiden kasvaimissa esiintyi MMR-puutos.

Tutkimukseen otettiin mukaan 86 peräkkäistä potilasta, joiden levinneessä kiinteässä kasvaimessa todettiin MMR-puutos ja joita oli aiemmin hoidettu ainakin yhdellä standardihoidolla levinneeseen kiinteään kasvaimeseen. Potilaat sairastivat 12 erilaista kiinteätä kasvaintyyppiä, ja heitä hoidettiin pembrolitsumabilla. Potilaista 53 %:lla kasvainten yhteenlaskettu läpimitta pieneni yli puolella, ja 21 %:lla potilasta kaikki kasvaimet hävisivät. Hoitovasteet olivat pitkäkestoisia, eikä keskimääräisen 12,5 kuukauden seurantajakson aikana ollut vielä saavutettu taudin keskimääräistä etenemättömyys- ja elossaoloaika.

Joka viidennelle potilaalle kehittyi jonkinlainen endokriininen häiriö, yleisimmin hypotyreoosi.

Hyvän hoitovasteen saaneilla potilailla osoitettiin T-soluklooneja, jotka olivat neoantigeeneille spesifisiä. Nämä löydökset tukevat aiemmin esitettyä hypoteesia siitä, että MMR-puutoksen seurauksena syntyvät lukuisat neoantigeenit herkistävät kasvaimia immunologisille hoidoille syöpäkasvaimen lähtöelimestä huolimatta. Yhdysvaltain lääkevalvontaviranomainen FDA myönsi toukokuussa 2017 pembrolitsumabille myyntiluvan MMR-puutoksen omaavien levinneiden kiinteiden kasvainten hoitoon. Joidenkin arvioiden mukaan 4 % syöpäkasvaimista kantaisi MMR-geenipuutosta. Jotta nämä potilaat löydetään, tulee MMR-testausta ryhtyä tekemään aiempaa huomattavasti enemmän. (Le DT ym. Science 2017;357:409)

Lupaavia tuloksia immunologisella CAR-T-hoidolla refraktorisen B-solulymfooman hoidossa

Diffuusia suurisoluisia B-solulymfoomaa (DLBCL) tai follikulaarista lymfoomaa (FL) sairastavien potilaiden ennuste on huono, jos tauti ei reagoi tai uusi ensilinjaa immunokemoterapian jälkeen.

Tutkimukseen otettiin mukaan 28 DLBCL:ää tai FL:ää sairastavaa potilasta, joiden kasvainsolut ilmensivät CD19-antigeenia ja joille ei ollut tarjota kuratiivista tavoitteista standardihoitoa aiemman hoidon jälkeen. Tutkimushoitona käytettiin autologisia T-soluja, jotka oli geeniteknologisin menetelmin käsitelty ilmentämään kimeerista antigeenireseptoria (CAR) B-soluille ominaista CD19-antigeenia vastaan.

Yhteensä 43 %:lla DLBCL- ja 71 %:lla FL-potilaista kaikki kasvaimet hävisivät ja hoitovaste oli täydellinen. Hoitovasteet olivat pitkäkestoisia, ja keskimääräisen 28,6 kuukauden seurantajakson jälkeen lähes kaikkien hoitovaste säilyi. Hoidosta aiheutui vaikeina CAR-T-soluhoidoille tyypillisinä haittoina sytokiinioreyhtymä viidellä potilaalla (18 %) ja enkefalopatiaa kolmella potilaalla (11 %).

Pidempi seuranta-aika ja kahden suuren monikeskustutkimuksen tulokset tulevat selkiyttämään CD19-CAR-T hoitojen asemaa uusiutuneen ja refraktorisen B-solulymfooman hoidossa. (Schuster SJ ym. N Engl J Med 2017 DOI: 10.1056/NEJMoa1708566.)



JOHANNA MATTSON
HYKS, Syöpäkeskus